



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) DE 199 63 234 A 1

(51) Int. Cl. 7:
C 07 D 277/82
C 07 D 215/38
C 07 D 263/58
C 07 D 247/00
C 07 D 401/02
C 07 D 405/02
A 61 K 31/495
C 07 D 417/12

(21) Aktenzeichen: 199 63 234.0
(22) Anmeldetag: 27. 12. 1999
(43) Offenlegungstag: 24. 1. 2002

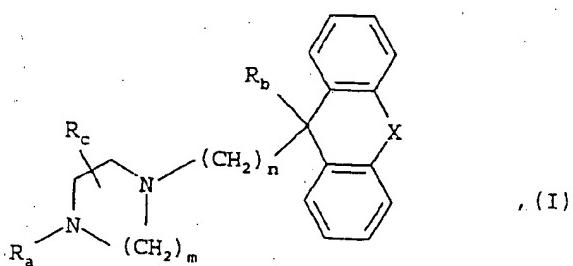
(71) Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

(72) Erfinder:
Lehmann, Thorsten, Dipl.-Chem. Dr., 88416
Ochsenhausen, DE; Heckel, Armin, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Thomas, Leo, Dipl.-Chem. Dr.,
88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400
Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

(55) Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



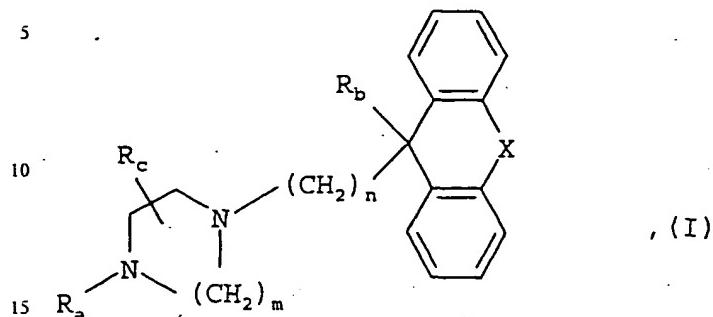
in der
R_a bis R_c, X, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.

DE 199 63 234 A 1

β

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

[0002] Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

[0003] In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet
m die Zahl 2 oder 3,
n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe,

R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann;

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cyclopentadienyrring, in dem zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthyrring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenyrring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können;

R_b eine Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxy carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-aloxycarbonylgruppe oder eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C₁₋₃-Alkylteil einer C₁₋₃-Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch

Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können.

[0004] Unter einem bei der Definition des Restes R_a vorstehend erwähnten Ringe sind die literaturbekannten aromatischen und heteroaromatischen Bi- und Tricylen zu verstehen, wie sie beispielsweise in "The Ring Index, Second Edition, A. M. Patterson, L. T. Capell, D. F. Walker, American Chemical Society 1960" beschrieben werden, unter einem 2-kernigen Ring ist beispielsweise insbesondere der Naphthyl-, Pyrrolo-pyrrol-, Benzofuran-, Pyrido-furan-, Pyridazino-furan-, Pyrimido-furan-, Pyrazino-furan-, Benzothiophen-, Pyrido-thiophen-, Pyridazinothiophen-, Pyrimido-thiophen-, Pyrazino-thiophen-, Indol-, Pyrido-pyrrol-, Pyridazinopyrrol-, Pyrimido-pyrrol-, Pyrazino-pyrrol-, Benzo-pyrazol-, Pyrido-pyrazol-, Pyridazino-pyrazol-, Pyrimido-pyrazol-, Pyrazino-pyrazol-, Benztriazol-, Pyridino-triazol-, Pyridazino-triazol-, Pyrimido-triazol-, Pyrazino-triazol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinnolin-, Benzopyridazin-, Chinazolin-, Benzopyrimidin-, Chinoxalin-, Benzopyrazin-, Phthalazin-, Pyrido-pyridin-, Pyridazino-pyridin-, Pyrimido-pyridin-, Pyrazino-pyridin-, Benzoxazol-, Pyrido-oxazol-, Pyridazino-oxazol-, Pyrimidino-oxazol-, Pyrazino-oxazol-, Benzthiazol-, Pyridothiazol-, Pyridazino-thiazol-, Pyrimidino-thiazol-, Pyrazinothiazol-, Benzimidazol-, Pyridoimidazol-, Pyridazino-imidazol-, Pyrimidino-imidazol-, Pyrazino-imidazol-, Pteridin-, Triazolo-pyridin-, Triazolo-pyridazin-, Triazolo-pyrimidin-, Triazolo-pyrazin-, Pyridazinopyrimidin-, Pyrimido-pyrimidin- oder Pteridinring und unter einem 3-kernigen Ring der Phenanthen-, Anthracen-, Dibenzofuran-, Dibenzothiophen-, Acridin-, Phenanthridin-, Phenanthrolin-, Phenanzin-, Naphtho-pyrrol-, Naphtho-pyrazol-, Naphtho-imidazol-, Naphtho-pyridin-, Naphtho-pyridazin-, Naphtho-pyrimidin- oder Naphtho-pyrazin-Ring zu verstehen.

[0005] Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

[0006] Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3; 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe,

R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cyclopentadienyrring, in dem zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthyrring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierte 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl-

und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b eine C_{1-6} -Alkoxy carbonyl-, C_{3-7} -Cycloalkoxy carbonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe oder eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

5 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffa-

tome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C_{1-3} -Alkylteil einer C_{1-3} -Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyla-

10 mino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch

15 Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N -Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N -Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

20 R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein

25 Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N -(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

30 deren Isomere und deren Salze.

[0007] Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3 oder 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

35 R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwas-

serstoff bestehend aus

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridi-

30 nyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ent-
hält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen

Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden

sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätz-
lich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

35 oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Pyridi-

nyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und
ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinyl-

30 lengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-,

40 Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein
kann, einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über
eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-,

Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder
einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen

45 Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden
sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstof-

fatom ersetzt sein kann,
einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierte-

50 nten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten
Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffa-

tom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,
wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-,
Brom- oder Iodatom, durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N -Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können,

55 wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl-
und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b eine R_1NR_2 -CO-Gruppe, in der

60 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C_{1-6} -Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffa-

durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxy carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkyla-

65 mino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein

Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, N,N -Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N -Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert
sein können, oder

65 R_1 und R_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,
wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können, insbesondere diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxaliny-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl-, Pyrimido-imidazolyl-, Pyrido-pyridinyl- oder Pyrimidopyrimidinylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenen Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Bicyclen jeweils durch eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils die Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Ethyl- oder Propylgruppe, die jeweils endständig durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethyl-, Cyclopentyl-, Benzyly-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

[0008] Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen m die Zahl 2,

n die Zahl 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl- oder Pyrimido-imidazolylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenen Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, R_b eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils die Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Cyclopentyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)-ethyl-, Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

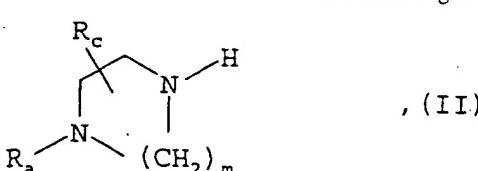
[0009] Beispielsweise seien folgende besonders bevorzugte Verbindungen erwähnt:

(a) 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und

(b) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid sowie deren Salze.

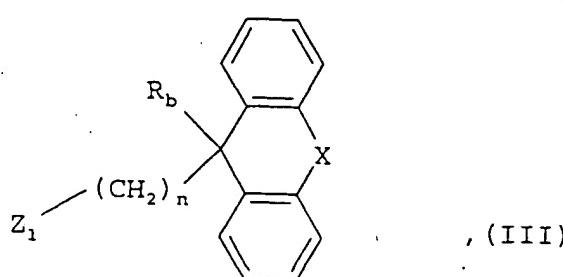
[0010] Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

m, R_a und R_c wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n, R_b, X und der tricyclische Ring wie eingangs erwähnt definiert sind undZ₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeutet.

- [0011] Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, 5 Toluol, Aceton-/Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

b. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10

15

20

25

30

35

40

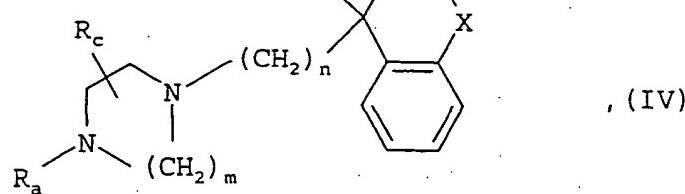
45

50

55

60

65



in der

m, n, X, R_a, R_c und der tricyclische Ring wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen FormelR_b-H (V)

in der

R_b wie eingangs erwähnt definiert ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten.

- [0012] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise mit einem entsprechenden Halogenid oder Anhydrid der allgemeinen Formel IV in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt. Diese kann jedoch auch mit der freien Säure gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxybenztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder N,N'-Thionyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 160°C, durchgeführt werden.

[0013] Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt werden.

- [0014] Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßigerweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

[0015] Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Sulfolan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z. B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt.

[0016] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0017] Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert.Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

[0018] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

[0019] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0020] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

[0021] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

[0022] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

[0023] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

[0024] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0025] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Methoxy carbonyl in Betracht.

[0026] Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

[0027] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtesfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

[0028] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI sind literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben.

[0029] Eine Verbindung der allgemeinen Formel II erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel $R_4'-C_1$ mit einem entsprechenden Piperazin oder Hornopiperazin, in dem eine Iminogruppe durch den Rest Z_2 substituiert ist, wobei Z_2 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt, in der Schmelze oder in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Dioxan oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Triethylamin und bnei Temperaturen zwischen 0 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II.

[0030] Eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält man beispielsweise durch Umsetzung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure mit einem α,ω -Dihalogenalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid und anschließende Umsetzung der Carbonsäure mit einem entsprechenden Armin.

[0031] Eine Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines entsprechend geschützten Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Piperazin oder Homopiperazin.

[0032] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mi-

krosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

[0033] Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

- 5 Inhibitoren von MTP wurden durch einen zellfreien MTP-Aktivitätstest identifiziert. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z. B. Ratte, Schwein) können als MTP-Quelle benutzt werden. Zur Herstellung von Donor- und Akzeptorvesikeln wurden in organischen Lösungsmitteln gelöste Lipide in einem geeigneten Verhältnis gemischt und durch Verblasen des Lösungsmittels im Stickstoffstrom als dünne Schicht auf eine Glasgefäßwand aufgebracht. Die zur Herstellung von Donorvesikeln verwendete Lösung enthielt 400 µM Phosphatidylcholin, 75 µM Cardiolipin und 10 µM [¹⁴C]-Triolein (68,8 µCi/mg). Zur Herstellung von Akzeptorvesikeln wurde eine Lösung aus 1,2 mM Phosphatidylcholin, 5 µM Triolein und 15 µM [³H]-Dipalmitoylphosphatidylcholin (108 mCi/mg) verwendet. Vesikel entstehen durch Benetzung der getrockneten Lipide mit Testpuffer und anschließende Ultrabeschallung. Vesikelpopulationen einheitlicher Größe wurden durch Gelfiltration der ultrabeschallten Lipide erhalten. Der MTP-Aktivitätstest enthält Donorvesikel, Akzeptorvesikel sowie die MTP-Quelle in Testpuffer. Substanzen wurden aus konzentrierten DMSO-haltigen Stammlösungen zugegeben, die Endkonzentration an DMSO im Test betrug 0,1%. Die Reaktion wurde durch Zugabe von MTP gestartet. Nach entsprechender Inkubationszeit wurde der Transferprozeß durch Zugabe von 500 µl einer SOURCE 30Q Anionenaustauscher-Suspension (Pharmacia Biotech) gestoppt. Die Mischung wurde für 5 Minuten geschüttelt und die an das Anionenaustauschermaterial gebundenen Donorvesikel durch Zentrifugation abgetrennt. Die sich im Überstand befindende Radioaktivität von [³H] und [¹⁴C] wurde durch Flüssigkeits-Szintillations-Messung bestimmt und daraus die Wiederfindung der Akzeptorvesikel und die Triglycerid-Transfer-Geschwindigkeit berechnet.
- 10 [0034] Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.
- 15 [0035] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerverweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.
- 20 [0036] Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenker, beispielsweise mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolsynthetase-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Resorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser-/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.
- 25 [0037] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

40

Beispiel 1

9-[4-(4-(Benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

45

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure

[0038] Zu einer Lösung von 21 g (0,1 Mol) 9-Fluorencarbonsäure in 700 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C unter Stickstoff 89 ml (0,11 Mol) einer 1,6-molarer n-Butyl-lithiumlösung in Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Im Anschluß werden ebenfalls bei 0°C 13,13 ml (0,11 Mol) Dibrombutan zugesetzt und die Lösung 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 50 ml Wasser zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Die Lösung wird eingeeignet, mit Wasser versetzt und mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 150 ml 1 N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 250 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens entfernt.

Ausbeute: 18,5 g (53,6% der Theorie),
55 Schmelzpunkt: 123°C

b. 9-(4-Prom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid

[0039] 23 g (0,067 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure werden in 40 ml Dichlormethan gelöst, mit drei Tropfen Dimethylformamid und 6,96 ml (0,081 Mol) Oxalychlorid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, unter Stickstoff bei 0°C versetzt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
Ausbeute: 24 g (99% der Theorie)

65

c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

[0040] Zu einer Lösung von 9,35 g (0,069 Mol) 2,2,2-Trifluorethylamin-hydrochlorid und 26 ml (0,188 Mol) Triethylamin in 550 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Stickstoff 23 g (0,063 Mol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-car-

DE 199 63 234 A 1

bonsäurechlorid zugetropft und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird je zweimal mit Wasser, 1 N Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 8 : 1).

Ausbeute: 15,8 g (58,6% der Theorie),
Schmelzpunkt: 172°C

5

d. 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol

[0041] Eine Lösung von 1,7 g (0,01 Mol) 2-Chlorbenzothiazol, 4,76 g (0,05 Mol) Piperazin und 7 ml (0,05 Mol) Triethylamin in 50 ml Ethanol wird 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeengt, mit Wasser versetzt und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 1,3 g (59,3% der Theorie),
Schmelzpunkt: ab 279°C Zersetzung
 $C_{11}H_{13}N_3S$ ($M = 219,31$)
Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 220
Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 220

10

e. 9-[4-(4-(Benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

20

[0042] Eine Suspension von 0,2 g (0,469 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9Hfluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,17 g (0,775 mMol) 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol, 0,1 g Kaliumcarbonat und 1 ml Wasser in 10 ml Acetonitril wird 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Aceton = 20 : 1, anschließend Dichlormethan/Methanol = 20 : 1). Ausbeute: 0,16 q (60,4% der Theorie),

Schmelzpunkt: 49–52°C
 $C_{31}H_{31}F_3N_3O_2S$ ($M = 564,67$)
Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 565
Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 565

25

[0043] Analog Beispiel 1 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 9-[4-(4-(5-Chlorbenzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (2) 9-[4-(4-(4-Methoxy-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (3) 9-[4-(4-(6-Fluor-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (4) 9-[4-(4-(6-Brom-benzothiazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

30

35

Beispiel 2

9-[4-(4-(Benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

40

a. 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol

45

[0044] Zu einer Lösung von 1 g (0,012 Mol) Piperazin und 7 ml (0,05 Mol) Triethylamin in 10 ml Dichlormethan wird bei 0°C eine Lösung von 1,5 g (0,01 Mol) Chlorbenzoxazol in 20 ml Dichlormethan zugetropft und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton gewaschen.

Ausbeute: 0,33 g (16,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: >300°C

$C_{11}H_{13}N_3O_2$ ($M = 203,24$)

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 204

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 204

50

55

b. 9-[4-(4-(Benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

60

[0045] Eine Lösung von 0,3 g (0,7 mMol) 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,2 g (0,98 mMol) 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol und 1 ml Triethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wird 48 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Wasser gegossen, zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/-Essigsäureethylester = 1 : 1).

Ausbeute: 0,15 g (27,2% der Theorie),

Schmelzpunkt: 128°C

$C_{31}H_{31}F_3N_3O_2$ ($M = 548,61$)

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 549

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 549

65

[0046] Analog Beispiel 2 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 9-[4-(4-(5-Methoxy-benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (2) 9-[4-(4-(4-Methyl-benzoxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

70

75

Beispiel 3

9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

5

a. 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin

[0047] Eine Suspension von 3,65 g (0,022 Mol) 2-Chlorchinolin, 6,88 g (0,08 Mol) Piperazin und 1,12 g (0,02 Mol) Kaliumcarbonat in 150 ml Toluol wird fünf Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel eingeengt. Der Rückstand wird mit Methanol versetzt. Anschließend wird filtriert und das Filtrat eingeengt.

b. 9-[4-(4-(Chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

[0048] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl-chinolin).

Ausbeute: 0,14 g (35,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 56–57°C

$C_{33}H_{33}F_3N_4O$ ($M = 558,65$)

Ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 559

Gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 559

[0049] Analog Beispiel 3 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(1) 9-[4-(4-(6-Fluor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(2) 9-[4-(4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(3) 9-[4-(4-(6-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(4) 9-[4-(4-(6-Trifluormethyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(5) 9-[4-(4-(6-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(6) 9-[4-(4-(6-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(7) 9-[4-(4-(6-Nitro-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(8) 9-[4-(4-(8-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(9) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-[1,4]diazepan-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(10) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

(11) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

35

Beispiel 4

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

40

[0050] Hergestellt analog Beispiel 1c aus n-Propylamin und 9-(4-Brombutyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 1,4 g (52,7% der Theorie),

Schmelzpunkt: 46–48°C

$C_{21}H_{24}BrNO$ ($M = 386,33$)

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 386/8

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 386/8

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

50

[0051] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,14 g (34,7% der Theorie),

$C_{34}H_{38}N_4O$ ($M = 518,70$)

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 519

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 519

[0052] Analog Beispiel 4 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(I) 9-[4-(4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid

Beispiel 5

60

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

a. 9-(4-Brom-buthyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

65

[0053] Hergestellt analog Beispiel Ja aus Benzylamin und 9-(4-Brombutyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 2,1 g (71% der Theorie),

DE 199 63 234 A 1

C₂₅H₂₄BrNO (M = 434,38)
Berechnet: Molpeak (M-H)⁺: 432/34
Gefunden: Molpeak (M-H)⁺: 432/34

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid

[0054] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,12 g (30,6% der Theorie),
C₃₈H₃₈NeO (M = 566,75)
Berechnet: Molpeak (M+H)⁺: 567
Gefunden: Molpeak (M+H)⁺: 567

Beispiel 6

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

[0055] Hergestellt analog Beispiel 1c aus Ethylaminhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-chlorid.

Ausbeute: 2,25 g (87,9% der Theorie),
C₂₀H₂₂BrNO (M = 372,30)
Berechnet: Molpeak (M+H)⁺: 372/74
Gefunden: Molpeak (M+H)⁺: 372/74

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

[0056] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.

Ausbeute: 0,09 g (22,1% der Theorie),
C₃₃H₃₅N₄O (M = 504,68)
Berechnet: Molpeak (M+H)⁺: 505
Gefunden: Molpeak (M+H)⁺: 505

[0057] Analog Beispiel 6 kann folgende Verbindung hergestellt werden:

(I) 9-[4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid

Beispiel 7

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

[0058] Hergestellt analog Beispiel 1c aus Cyclopentylamin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.
Ausbeute: 2,05 g (72,3% der Theorie),
C₂₃H₂₆BrNO (M = 412,37)
Berechnet: Molpeak (M+H)⁺: 412/14
Gefunden: Molpeak (M+H)⁺: 412/14

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid

[0059] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(cyclopentyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.
Ausbeute: 0,18 g (45,5% der Theorie),
C₃₆H₄₀N₄O (M = 544,74)
Berechnet: Molpeak M⁺: 544
Gefunden: Molpeak M⁺: 544

Beispiel 8

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

[0060] Hergestellt analog Beispiel 1c aus Anilin und 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäurechlorid.
Ausbeute: 1,42 g (49,1% der Theorie),
Schmelzpunkt: 111–113°C
C₂₄H₂₂BrNO (M = 420,35)

Ber.: Molpeak (M-H)⁻: 418/20
 Gef.: Molpeak (M-H)⁻: 418/20

b. 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid

- 5 [0061] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.
 Ausbeute: 0,09 g (22,8% der Theorie),
 $C_{37}H_{36}N_4O$ ($M = 552,72$)
- 10 Berechnet: Molpeak M⁺: 552
 Gefunden: Molpeak M⁺: 552
- [0062] Analog Beispiel 8 können folgende Verbindungen hergestellt werden:
 (1) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(phenethyl)-amid
 (2) ((9-C₄-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl)-9H-fluoren-9-carbonyl)-amino)-essigsäuremethylester

15 (3) ((9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonyl)-amino)-propionsäuremethylester
 (4) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(dimethylaminoethyl)-amid
 (5) Pyrrolidin-1-yl-[9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl]-methanon
 (6) Morphin-4-yl-[9-[4-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-yl]-methanon
 (7) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl-methyl)-amid

20 Beispiel 9

9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

- 25 [0063] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinazolin.
 Ausbeute: 0,13 g (33% der Theorie),
 $C_{32}H_{32}F_3N_5O$ ($M = 559,64$)
- 30 Berechnet: Molpeak (M+H)⁺: 560
 Gefunden: Molpeak (M+H)⁺: 560
- [0064] Analog Beispiel 9 können folgende Verbindungen hergestellt werden:
 (1) 9-[4-(4-Chinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
 (2) 9-[4-(4-Pyrido[2,3-d]pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
 (3) 9-[4-(4-Pteridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

35 (4) 9-[4-(4-Pyrimido[4,5-d]pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
 (5) 9-[4-(4-(9-Methyl-9H-purin-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
 (6) 9-[4-(4-[1,8]Naphthyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 10

- 40 9-[4-(4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 2-Chlor-1-methyl-benzimidazol

- 45 [0065] Eine Lösung von 5 g (0,032 Mol) 2-Chlorbenzimidazol in 30 ml Dimethylformamid wird bei 0°C mit 1,4 g (0,033 Mol) Natriumhydrid (55%ig) versetzt. Nach einer Stunde werden 2,06 ml (0,033 Mol) Methyljodid zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und das Produkt aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 2,6 g (47,6% der Theorie)

50 b. 1-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-benzimidazol

- [0066] Eine Mischung aus 1 g (6,02 mMol) 2-Chlor-1-methyl-benzimidazol und 2,58 g (30 mMol) Piperazin wird ohne Lösungsmittel auf 150°C erhitzt. Die abgekühlte Schmelze wird nacheinander mit Wasser und verdünnter Salzsäure versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wird die wäßrige Phase mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0,1). Ausbeute: 0,4 g (30,8% der Theorie),
 Schmelzpunkt: 99°C

60 $C_{22}H_{16}N_4$ ($M = 216,28$) Berechnet: Molpeak (M+H)⁺: 217 Gefunden: Molpeak (M+H)⁺: 217

c. 9-[4-(4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

- [0067] Hergestellt analog Beispiel 1e aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 1-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-benzimidazol.
 Ausbeute: 0,24 g (46,2% der Theorie),
 Schmelzpunkt: ab 70°C (Schaum)
 $C_{32}H_{34}F_3N_5O$ ($M = 561,65$)

DE 199 63 234 A 1

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 562

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 562

[0068] Analog Beispiel 10 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 9-[4-[4-(1-Ethyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (2) 9-[4-[4-(1-Propyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (3) 9-[4-[4-(1-Isopropyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (4) 9-[4-[4-(1-Benzyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (5) 9-[4-[4-(1-Phenyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (6) 9-[4-[4-(1-Pyridin-2-yl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluorene-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (7) 9-[4-[4-(3-Methyl-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (8) 9-[4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(ethyl)-amid
- (9) 9-[4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(propyl)-amid
- (10) 9-[4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(benzyl)-amid
- (11) 9-[4-[4-(5-Chlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (12) 9-[4-[4-(6-Chlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (13) 9-[4-[4-(5,6-Dichlor-1-methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (14) 9-[4-[4-(1-Methyl-naphtho[2,3-d]imidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (15) 9-[4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)]-1,4-diazepan-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (16) 9-[4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (17) 9-[4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-pentyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

Beispiel 11

9-[4-[4-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 7-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-naphthalin-1-ol

[0069] Eine Suspension aus 25 g (0,156 Mol) Naphthalin-1,7-diol, 35 ml (0,22 Mol) 1-Benzyl-piperazin und 60 g (0,316 Mol) Natriumdisulfit in 250 ml Wasser wird vier Tage unter Stickstoff zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Trockenschränke getrocknet.

Ausbeute: 37,18 g (74,8% der Theorie),

$C_{21}H_{22}N_2O$ ($M = 318,42$)

Ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 319

Gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 319

b. 1-Benzyl-4-(8-ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin

[0070] Eine Suspension von 37 g (0,116 Mol) 7-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-naphthalin-1-ol und 15 g (0,134 Mol) Kalium-tert.butylat in 150 ml Dimethylformamid wird 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend langsam mit 11 ml (0,135 Mol) Ethyljodid versetzt. Man röhrt 14 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser extrahiert. Es wird über Aluminiumoxid filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Solvens abdestilliert. Der Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 34 g (84,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: 60–62°C

$C_{23}H_{26}N_2O$ ($M = 346,47$)

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 347

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 347

c. 1-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin

[0071] Eine Lösung von 24,9 g (0,072 Mol) 1-Benzyl-4-(8-ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin in 360 ml Ethanol wird mit 5 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 15,5 g (84% der Theorie),

Schmelzpunkt: 158–161°C

$C_{16}H_{20}N_2O$ ($M = 256,35$)

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 257

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 257

DE 199 63 234 A 1

d. 9-[4-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-fluoren-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

[0072] Eine Suspension von 0,5 g (1,17 mNol) 9-(4-Brom-butyl)-9Hfluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid, 0,3 g (1,17 mNol) 1-(8-Ethoxy-naphthalin-2-yl)-piperazin und 1 g (7 mMol) Kaliumcarbonat in 50 ml Dimethylformamid wird 14 Stunden bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Wasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäuerethylester = 3 : 2).

Ausbeute: 0,18 g (29,9% der Theorie),
 $C_{36}H_{38}F_3N_3O_2$ ($M = 601,71$)

Berechnet: Molpeak M^+ : 601
Gefunden: Molpeak M^+ : 601

Beispiel 12

15 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

a. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure

[0073] Hergestellt analog Beispiel 1a aus 9-Xanthencarbonsäure und Dibrombutan.

20 Ausbeute: 24 g (70,2% der Theorie),
 $C_{18}H_{17}BrO_3$ ($M = 361,23$)
Berechnet: Molpeak $(M-H)^-$: 359/61
Gefunden: Molpeak $(M-H)^-$: 359/61

25 b. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid

[0074] Hergestellt analog Beispiel 1b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure und Oxalychlorid.
Ausbeute: 10,6 g (97% der Theorie)

30 c. 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluorethyl)-amid

[0075] Hergestellt analog Beispiel 1c aus 2,2,2-Trifluorethylaminhydrochlorid und 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäurechlorid.

Ausbeute: 10 g (80,5% der Theorie),
35 $C_{20}H_{19}BrF_3NO_2$ ($M = 442,27$)
Berechnet: Molpeak $(M-H)^-$: 440/2
Gefunden: Molpeak $(M-H)^-$: 440/2

40 d. 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

[0076] Hergestellt analog Beispiel 1f aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-benzothiazol.
Ausbeute: 0,18 g (45,7% der Theorie),
Schmelzpunkt: 58–62°C
45 $C_{31}H_{31}F_3N_4O_2S$ ($M = 580,67$)
Berechnet: Molpeak $(M+H)^+$: 581
Gefunden: Molpeak $(M+H)^+$: 581

Beispiel 13

50 9-[4-(4-Benzoxazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid

[0077] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-benzoxazol.

55 Ausbeute: 0,22 g (43,1% der Theorie),
Schmelzpunkt: 196–197°C
 $C_{31}H_{31}F_3N_4O_3$ ($M = 564,61$)
Berechnet: Molpeak $(M+H)^+$: 565
Gefunden: Molpeak $(M+H)^+$: 565

60 Beispiel 14

9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

65 [0078] Hergestellt analog Beispiel 2b aus 9-(4-Brom-butyl)-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid und 2-(Piperazin-1-yl)-chinolin.
Ausbeute: 0,12 g (30,8% der Theorie),
Schmelzpunkt: 178°C

DE 199 63 234 A 1

$C_{33}H_{33}F_3N_4O_2$ ($M = 574,65$)

Berechnet: Molpeak ($M+H$)⁺: 575

Gefunden: Molpeak ($M+H$)⁺: 575 Analog Beispiel 14 können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 9-[4-[4-(6-Fluor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9Hxanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (2) 9-[4-[4-(6-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9Hxanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (3) 9-[4-[4-(6-Brom-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9Hxanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (4) 9-[4-[4-(6-Trifluormethyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (5) 9-[4-[4-(6-Methyl-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (6) 9-[4-[4-(6-Methoxy-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (7) 9-[4-[4-(8-Chlor-chinolin-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9Hxanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (8) 9-[4-[4-(1-Methyl-benzimidazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
- (9) 9-[4-(4-Chinazolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-xanthen-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amid

Beispiel 15

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

Herstellung

[0079] Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

[0080] Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

Beispiel 16

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Herstellung

[0081] Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste läßt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

[0082] Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactosemonohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgenmischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

[0083] Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

[0084] Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 17

Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

5 Zusammensetzung

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

15 Herstellung

- [0085] HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

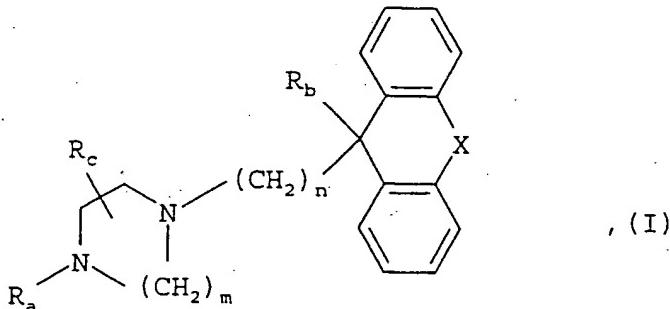
[0086] Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

[0087] Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

[0088] Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblongförmigen Tabletten verpreßt ($16,2 \times 7,9$ mm). Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

30 1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe,

R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cylopentadienylring, in dem zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,
einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁-C₂-Alkyl-, Phenyl-C₁-C₂-alkyl-, Phenyl-

einem 5gliedrigen Heteroaryling, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃Aalkyl-, Phenyl-C₁₋₃alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylgruppen jeweils an kondensierten Phenyl-

relatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die

vorhandene Vinylengruppe an kondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein anguläres Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über

eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

10 einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

15 R_b eine Carboxy-, C₁₋₆-Alkoxy carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy carbonylgruppe oder eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C₁₋₃-Alkylteil einer C₁₋₃-Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-, C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

20 R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe 25 ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

deren Isomere und deren Salze.

30 2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_a der aromatischen und heteroaromatische Bi- und Tricyclus ein Naphthyl-, Pyrrolo-pyrrol-, Benzofuran-, Pyridofuran-, Pyridazino-furan-, Pyrimido-furan-, Pyrazino-furan-, Benzothiophen-, Pyrido-thiophen-, Pyridazinothiophen-, Pyrimido-thiophen-, Pyrazino-thiophen-, Indol-, Pyrido-pyrrol-, Pyridazinopyrrol-, Pyrimido-pyrrol-, Pyrazino-pyrrol-, Benzo-pyrazol-, Pyrido-pyrazol-, Pyridazino-pyrazol-, Pyrimido-pyrazol-, Pyrazino-pyrazol-, Benz-triazol-, Pyridino-triazol-, Pyridazinotriazol-, Pyrimido-triazol-, Pyrazino-triazol-, Chinolin-, Isochinolin-, Cinno-lin-, Benzopyridazin-, Chinazolin-, Benzopyrimidin-, Chinoxalin-, Benzopyrazin-, Phthalazin-, Pyridopyridin-, Pyridazino-pyridin-, Pyrimido-pyridin-, Pyrazinopyridin-, Benzoxazol-, Pyrido-oxazol-, Pyridazino-oxazol-, Pyrimi-dino-oxazol-, Pyrazino-oxazol-, Benzthiazol-, Pyridothiazol-, Pyridazino-thiazol-, Pyrimidino-thiazol-, Pyrazinot-hiazol-, Benzimidazol-, Pyrido-imidazol-, Pyridazino-imidazol-, Pyrimidino-imidazol-, Pyrazino-imidazol-, Pteridin-, Triazolo-pyridin-, Triazolo-pyridazin-, Triazolo-pyrimidin-, Triazolo-pyrazin-, Pyridazinopyrimidin-, Pyrimido-pyrimidin-, Pteridin-, Phenanthren-, Anthracen-, Dibenzofuran-, Dibenzothiophen-, Acridin-, Phenanthridin-, Phenanthrolin-, Phenanzin-, Naphtho-pyrrol-, Naphto-pyrazol-, Naphtho-imidazol-, Naphtho-pyridin-, Naphtho-pyridazin-, Naphtho-pyrimidin- oder Naphtho-pyrazin-Ring darstellt,

deren Isomere und deren Salze.

35 3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Ethylen-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe,

40 R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

45 einem ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden 5-gliedrigen Heteroarylring und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Cylopentadienylingring, in dem zusätzlich eine Methingruppe durch ein Stickstoffatom und/oder eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthylring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein

Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei die vorstehend erwähnten Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b eine C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe oder eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C₁₋₃-Alkylteil einer C₁₋₃-Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,
wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,
deren Isomere und deren Salze.

4. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3 oder 4,
X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine 2- oder ein 3-kerniger aromatischer Kohlenwasserstoff, in dem eine angulare Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

ein über ein Kohlenstoffatom mit der Piperazinogruppe verknüpfter 2- oder 3-kerniger heteroaromatischer Kohlenwasserstoff bestehend aus

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom enthält, und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können, oder einem über eine der zwei vorhandenen Vinylengruppen ankondensierten Naphthyrlring, wobei zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem 5-gliedrigen Heteroarylring, der eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, und einem über die vorhandene Vinylengruppe ankondensierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazinring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

einem Naphthyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und einem über eine Vinylengruppe ankondensierten Pyridinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylring, wobei ein angulares Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoff-

atom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder

einem Phenylring und einem über eine oder zwei der vorhandenen Vinylengruppen jeweils ankondensierten 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die ankondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Bi- oder Tricyclus ein angulares Kohlenstoff-

tom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, einem Pyridin-, Pyrazin- oder Pyridazinring und über die zwei vorhandenen Vinylengruppen jeweils einen an kondensierten Phenyl- oder 6-gliedrigen Heteroarylring, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, wobei die an kondensierten Ringe gleich oder verschieden sein können und zusätzlich in einem so gebildeten Tricyclus ein anguläres Kohlenstoffatom durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei die vorstehend erwähnten bi- und tricyclischen Reste zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden und zusätzlich die Wasserstoffatome in vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

R_b eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, C₁₋₆-Alkylgruppen, in denen die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können und der C₁₋₃-Alkylteil einer C₁₋₃-Alkylaminogruppe durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung auch durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-, Naphthyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppen, wobei die vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein können, oder

R₁ und R₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-imino gruppe ersetzt sein kann, darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die tricyclische Gruppe in der vorstehend erwähnten allgemeinen Formel durch Fluor- oder Chloratome, durch Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden können,

deren Isomere und deren Salze.

5. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2 oder 3,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Chinoxaliny-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl-, Pyrimido-imidazolyl-, Pyrido-pyridinyl- oder Pyrimidopyrimidinylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenen Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei der Phenylteil der vorstehend erwähnten Bicyclen jeweils durch eine Trifluormethyl- oder Nitrogruppe monosubstituiert oder durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Methoxy- oder Ethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils die Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Ethyl- oder Propylgruppe, die jeweils endständig durch eine C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine C₁₋₃-Alkoxy carbonylmethyl-, Cyclopentyl-, Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

6. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 2,

n die Zahl 4,

X eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R_a eine Naphthyl-, Chinolinyl-, Chinazolinyl-, Benzoxazolyl-, Benzthiazolyl-, Benzimidazolyl-, Pyrido-imidazolyl- oder Pyrimido-imidazolylgruppe, die jeweils über ein im Bicyclus enthaltenen Kohlenstoffatom mit dem Stickstoffatom der benachbarten Piperazinogruppe verknüpft sind, wobei eine vorhandene Iminogruppe in den vorstehend erwähnten Bicyclen zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

R_b eine R₁NR₂-CO-Gruppe, in der

R₁ eine Ethyl- oder Propylgruppe, in der jeweils die Wasserstoffatom in der endständigen Methylgruppe durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Cyclopentyl-, Methoxycarbonylmethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)-ethyl-, Benzyl-, Phenylethyl- oder Phenylgruppe und

R₂ ein Wasserstoffatom darstellen,

und R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

7. Folgende substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 9-[4-(4-Benzothiazol-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid
und

(b) 9-[4-(4-Chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)-butyl]-9H-fluoren-9-carbonsäure-(2,2,2-trifluor-ethyl)-amid sowie deren Salze.

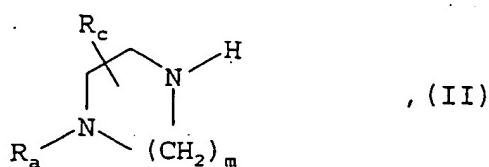
8. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.

9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

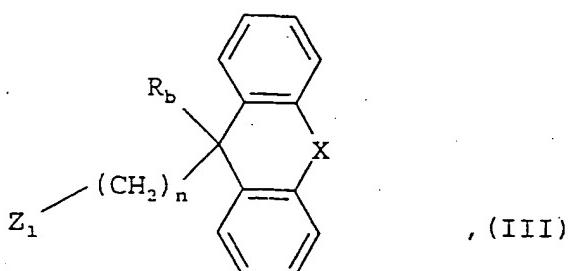
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder ein Salz gemäß Anspruch 8 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



20 in der

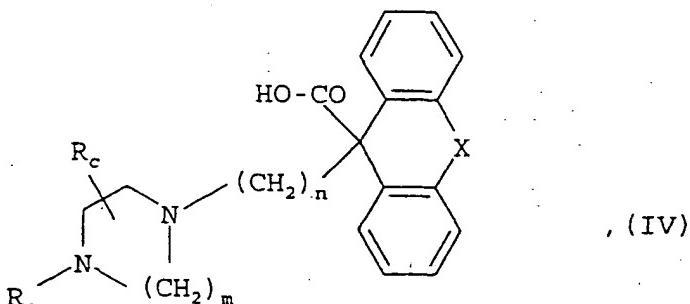
m, R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



30 in der

n, R_b, X und der tricyclische Ring wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind und Z₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

b. eine Verbindung der allgemeinen Formel



40 in der

m, n, X, R_a, R_c und der tricyclische Ring wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel



55 in der

R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert ist, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

60 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Iminogruppe enthält, mittels Alkylierung in eine entsprechende Verbindung übergeführt wird und/oder erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

65 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.